



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

“RECURRENCIA DE CRISIS
EPILÉPTICAS ASOCIADA AL TIEMPO
PREVIO CON CRISIS EN PACIENTES
CON NEUROCYSTICERCOSIS
INTRAPARENQUIMAL VIABLE”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO
EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA

JENNY MARTHA CHIRINOS SAIRE

LIMA - PERÚ

2020

ASESOR

Dr. Héctor Hugo García Lescano

DEDICATORIA

A todos los que me acompañaron y
acompañan en este camino de ciencia.

AGRADECIMIENTOS

A mis mentores, Hugo García y Javier Bustos;
a mis padres, Rosa y Eusebio;
a Camila, mi fuerza y orgullo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Apoyo parcial del proyecto D43TW001140
"Training in Infectious Diseases in Peru" del
Centro Fogarty de los Institutos Nacionales de
Salud de los EEUU.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCION.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III.	MARCO TEÓRICO	5
	3.1. Neurocisticercosis	5
	3.2. Neurocisticercosis intraparenquimal	5
	3.3. Crisis epilépticas por neurocisticercosis	6
	3.4. Manejo de NCC intraparenquimal viable.....	7
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	8
V.	OBJETIVOS	9
	5.1. Objetivo general.....	9
	5.2. Objetivos específicos.....	9
VI.	METODOLOGÍA.....	10
	6.1. Tipo y Diseño General de estudio.....	10
	6.2. Operacionalización de variables	10
	6.3. Universo de estudio, Selección y Tamaño de muestra, Unidad de análisis y de observación.....	13
	6.4. Obtención de datos	14
	6.5. Plan de análisis de los resultados	15
	6.6. Consideraciones éticas	16
VII.	RESULTADOS	17
VIII.	DISCUSIÓN	22
IX.	LIMITACIONES	26
X.	CONCLUSIONES	27
XI.	RECOMENDACIONES	28
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
XIII.	ANEXOS	33

RESUMEN

Introducción: La neurocisticercosis, causada por el estadio larval de *Taenia solium*, tiene como manifestación más común a las crisis epilépticas (80%). El número y localización de quistes, y el tratamiento con antiparasitarios y antiepilépticos, constituyen los principales factores asociados a su recurrencia. Se postula que el tiempo previo con crisis podría afectar el pronóstico de su recurrencia.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el tiempo previo con crisis y la recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año posterior al tratamiento antiparasitario.

Métodos: Se estudio una cohorte retrospectiva de 220 pacientes con neurocisticercosis intraparenquimal viable provenientes de tres ensayos clínicos, entre 16 y 66 años, con diagnóstico de epilepsia por neurocisticercosis, historia de 10 años o menos de crisis epilépticas y 1-20 quistes viables. La resolución de quistes a los 180 días de recibido el tratamiento antiparasitario se evaluó como modificador de efecto de la relación principal. El análisis estadístico fue desarrollado con el programa STATAv15.

Resultados: La media de tiempo previo con crisis fue de 38.4 meses (mediana, 24 meses; rango, 0.1–294 meses). El número de quistes viables basales y a los 180 días, así como la resolución de quistes, fueron las únicas variables que mostraron diferencias estadísticas en los grupos de recurrencia de crisis. El modelo de regresión bivariado mostró que no existe suficiente evidencia estadística para establecer una asociación entre tiempo previo con crisis y recurrencia de crisis durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario (RR 1.26, IC95%

0.84-1.88, $p=0.263$). Sin embargo, el análisis ajustado por estrato de resolución de quistes muestra que el efecto del tiempo previo con crisis sobre la recurrencia de crisis epilépticas es consistente tanto en el estrato de ninguna reducción de quistes (RR 2.24, IC95%: 1.81-2.77, $p<0.001$) como en el estrato de reducción total de quistes (RR 0.73, IC95%: 0.60-0.88, $p=0.001$).

Discusión: Los resultados resaltan la importancia de incluir al tiempo previo con crisis como un factor pronóstico de recurrencia de crisis epilépticas en pacientes con falla del tratamiento antiparasitario y apoyan la hipótesis planteada de que un mayor tiempo con crisis expondría al paciente a un mayor daño cerebral, condicionándolo a un pronóstico de mayor riesgo de recurrencia de crisis epilépticas. Asimismo, se corrobora la importancia del uso de agentes antiparasitarios como parte del tratamiento de pacientes con quistes viables.

Conclusiones: Existe evidencia del efecto del tiempo previo con crisis en la recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año posterior al tratamiento antiparasitario. Asimismo, el nivel de resolución de quistes modifica la relación entre el tiempo con crisis y su recurrencia.

PALABRAS CLAVE:

CISTICERCOS VIABLES, TIEMPO CON CRISIS, RECURRENCIA DE CRISIS, TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

ABSTRACT

Introduction: Neurocysticercosis, caused by the larval stage of *Taenia solium*, has seizures as the most common manifestation (80%). The number and location of cysts, and treatment with antiparasitics and antiepileptics, are the main factors associated with their recurrence. It is postulated that the previous time with crisis could affect the prognosis of its recurrence.

Objective: To evaluate the association between the previous time with seizures and the recurrence of seizures during the first year after antiparasitic treatment.

Methods: A retrospective cohort of 220 patients with viable intraparenchymal neurocysticercosis from three clinical trials, between 16 and 66 years old, with a diagnosis of epilepsy due to neurocysticercosis, a history of 10 years or less of epileptic seizures and 1-20 viable cysts were studied. The resolution of cysts 180 days after receiving antiparasitic treatment was evaluated as an effect modifier of the main relationship. The statistical analysis was developed with the STATAv15 program.

Results: The mean time before crisis was 38.4 months (median, 24 months; range, 0.1–294 months). The number of viable cysts at baseline and at 180 days, as well as the resolution of cysts, were the only variables that showed statistical differences in the crisis recurrence groups. The bivariate regression model showed that there is not enough statistical evidence to establish an association between previous time with crisis and recurrence of crisis during the first year of starting antiparasitic treatment (RR 1.26, 95% CI 0.84-1.88, $p = 0.263$). However, the analysis adjusted for cyst resolution stratum shows that the effect of the previous time with seizures

on the recurrence of seizures is consistent both in the stratum of no reduction of cysts (RR 2.24, 95% CI: 1.81-2.77, $p < 0.001$) as in the total cyst reduction stratum (RR 0.73, 95% CI: 0.60-0.88, $p = 0.001$).

Discussion: The results highlight the importance of including the previous time with crisis as a prognostic factor of recurrence of seizures in patients with failure of antiparasitic treatment and support the hypothesis that a longer time with crisis would expose the patient to greater brain damage, conditioning it to a prognosis of increased risk of recurrence of seizures. Furthermore, it corroborates the importance of the use of antiparasitic agents as part of the treatment of patients with viable cysts.

Conclusions: There is evidence of the effect of the previous time with seizures in the recurrence of seizures during the first year after antiparasitic treatment. Likewise, the level of cyst resolution modifies the relationship between the time with seizures and its recurrence.

KEY WORDS:

VIALE CYSTICERCI, TIME WITH CRISIS, RECURRENCE OF CRISIS,
ANTIPARASITIC TREATMENT

I. INTRODUCCION

La neurocisticercosis (NCC) se define como la infección parasitaria más común del sistema nervioso central (SNC) y es causada por el estadio larval de *Taenia solium* (1,2). Las primeras estimaciones de la carga de enfermedad humana global y regional de 10 enfermedades causadas por helmintos y toxoplasmosis, mostró que 370,710 individuos (intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 282,937–478,123) fueron afectados por NCC en el 2010, provocando 28,114 muertes (IC 95%: 21,059–36,915) (3). La carga de la enfermedad en términos de morbilidad y mortalidad no solo es de importancia en países endémicos de bajos ingresos en América Latina, África y Asia, donde la prevalencia de NCC oscila entre el 13% y el 54% (4). Debido a la migración y el viaje desde zonas endémicas, la NCC también es un problema de salud pública en los países de altos ingresos debido a la migración (5–8). La razón del endemismo en los países en desarrollo, tanto de la infección como de la enfermedad resultante, radica en prácticas comunes como la crianza de cerdos cerca de donde viven las personas, la mala higiene, el saneamiento deficiente y el uso de aguas negras sin tratar (9–11), las cuales terminan afectando del 10 al 25% de la población general (6,12–15).

Las áreas endémicas de *T. solium* en nuestro país, corresponden a la sierra, la costa norte y la selva alta, donde la exposición al parásito es tan frecuente que, en muchas comunidades rurales, más de la mitad de la población porcina y hasta el 8% de la población humana presenta anticuerpos contra el parásito (16).

El diagnóstico de la NCC obedece a criterios clínicos, epidemiológicos, inmunológicos y de neuroimágenes (tomografía axial computarizada [TAC] o resonancia magnética). En nuestro país, las pautas de práctica clínica para el manejo

de la NCC han sido implementadas en el 2015 (17) y tienen como centro de referencia nacional al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

La NCC puede presentarse como formas intraparenquimal o extraparenquimal (2). La forma intraparenquimal suele caracterizarse por crisis epilépticas, dolor de cabeza, déficits focales y anomalías cognitivas (18,19), donde las crisis epilépticas ocurren en hasta el 80% de los casos de NCC sintomática y generalmente representan la manifestación primaria o única de la enfermedad (1,20,21); por lo que se considera a la NCC como una de las principales causas de epilepsia sintomática en el mundo (22).

El pronóstico de la NCC intraparenquimal es en su mayoría afectada por el número de lesiones (quistes) cerebrales y el grado de inflamación. Este pronóstico ha venido mejorando gracias al aporte de diferentes estudios sobre el manejo de la enfermedad llevados a cabo en la última década (23–27). Sin embargo, la eliminación de las crisis epilépticas, objetivo final de cualquier tipo de intervención en el tratamiento de la neurocisticercosis, aún requiere de estudios que permitan aclarar el papel de los factores asociados al desarrollo de las crisis, puesto que un número reducido de crisis significaría una mejor calidad de vida para los pacientes.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que entre 2.56 y 8.30 millones de personas entre casos sintomáticos y asintomáticos padecen NCC, siendo responsable de la pérdida de 2.8 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad (11). Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Perú, Ecuador y Honduras, y que involucraron tomografía axial computarizada, han demostrado que 10-20% de la población humana en zonas endémicas desarrolla NCC (13,28,29). Asimismo, la NCC representa del 30 al 40% de los casos de epilepsia, generando graves consecuencias sociales, físicas y psicológicas (28,30–32).

El diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad, limitan la aparición de complicaciones y secuelas tardías como la epilepsia por NCC (33). Sin embargo, frente a escenarios de NCC intraparenquimal viable que cursan con crisis epilépticas, la recurrencia de las mismas después de la administración de antiparasitarios suele estar asociada a factores como la persistencia de lesiones quísticas y el desarrollo de lesiones calcificadas. Por otro lado, la recurrencia de las crisis es inusual en pacientes con resolución completa de quistes, sin desarrollo de calcificaciones y sin crisis posteriores durante más de 12 meses (24,25,33,34). Otras variables clínicas como el número, tipo y tiempo con crisis antes del tratamiento antiparasitario, se postulan como potenciales factores que también afectarían la evolución de las crisis (25).

Se conoce que la secuencia de crisis epilépticas convierte el cerebro normal en uno que puede soportar una crisis, donde grupos de neuronas se vuelven hiperexcitables a punto de descargarse de manera anormal (35). Los modelos de epilepsia de adultos establecen claramente que las crisis epilépticas producen

cambios en las poblaciones neuronales y en la reorganización de los circuitos sinápticos. La extensión del daño cerebral también influenciada por el número, la duración y la gravedad de las crisis conllevaría a la recurrencia de crisis (36). Bajo este panorama, el presente estudio plantea analizar la asociación entre el tiempo previo con crisis (tiempo desde la aparición de la primera crisis epiléptica como parte de la historia de la enfermedad y el inicio del tratamiento antiparasitario) y la recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año posterior el tratamiento antiparasitario. Esta investigación plantea la hipótesis de que un mayor tiempo con crisis, expondría al paciente a un mayor daño cerebral, condicionándolo a un pronóstico de mayor riesgo de recurrencia de crisis epilépticas después de recibir tratamiento antiparasitario. Asimismo, plantea que esta relación podría verse modificada por la eficacia del tratamiento antiparasitario.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. Neurocisticercosis

La NCC es común tanto en niños como en adultos, manifestándose generalmente después de los 5 años (36). El periodo de incubación de la enfermedad es variable y las personas infectadas pueden permanecer asintomáticas durante años (11). La presentación clínica de la enfermedad es heterogénea, por lo que no es posible la descripción de un cuadro clínico característico (37). Sin embargo, está determinada principalmente por el número, tamaño, estadio, localización y viabilidad de las lesiones, así como, por la respuesta inmune del hospedero frente al parásito (11,36–40). Las principales manifestaciones clínicas son crisis epilépticas, cefalea e hipertensión intracraneal, deficiencias focales, alteraciones cognitivas y síntomas psiquiátricos (6). La ubicación del parásito en el SNC, la cual permite diferenciar entre las dos presentaciones de la enfermedad (NCC intraparenquimal y NCC extraparenquimal), juega un papel importante en su proceso de evolución y las posteriores manifestaciones clínicas (35,36).

3.2. Neurocisticercosis intraparenquimal

La neurocisticercosis intraparenquimal afecta más comúnmente la sustancia gris cerebral a excepción de la extraparenquimal que afecta las meninges, los ventrículos, las cisternas basales o el espacio subaracnoideo del cerebro o la médula espinal (43).

La evolución del parásito en la región parenquimal ha sido bien descrita tanto por estudios anatómo-patológicos como de imagen a través de la visualización de las distintas fases del parásito (quiste vesicular, coloidal, granular-nodular y calcificado) (21,44).

Los cisticercos en el parénquima cerebral se establecen inicialmente como quistes viables que generalmente miden entre 0.5 a 1.5 cm de diámetro, con un claro contenido líquido. Sobreviven en esta etapa durante muchos años gracias a los mecanismos activos de evasión inmune. Cuando el sistema inmune del hospedero detecta el parásito efectúa una respuesta de inflamación local que rompe las membranas del quiste y afecta su homeostasis, conduciendo a una creciente densidad del contenido de quistes, para luego colapsar el quiste en una lesión granulomatosa que luego se elimina completamente o reemplaza por una cicatriz calcificada (6).

3.3. Crisis epilépticas por neurocisticercosis

Las crisis epilépticas se clasifican principalmente en generalizadas, y parciales o focales (45) y son provocadas por la inflamación del parénquima cerebral del hospedero en respuesta a la degeneración de cisticercos cerebrales (46,47). Un escenario similar de muerte del quiste ocurre después del tratamiento antiparasitario sumado a un ataque del propio sistema inmune del hospedero en respuesta a la liberación de antígenos tras el daño asociado al tratamiento (36). Siendo más notorio durante los primeros días o semanas después del inicio del tratamiento antiparasitario (48).

Las crisis epilépticas pueden aparecer en cualquiera de las fases del parásito (6,49–51). Siendo más frecuentes en los pacientes con quistes calcificados y rara en pacientes con solo quistes viables (50). El circuito epileptogénico alrededor de un cisticercos no está claro, pero se sabe que los pacientes con frecuencia presentan episodios repetidos del mismo tipo de ataque, en muchos casos incluso años después de la muerte de las larvas (6).

3.4. Manejo de NCC intraparenquimal viable

El enfoque de tratamiento en caso de quistes viables o en degeneración incluye el manejo sintomático apropiado con medicamentos antiepilépticos, analgésicos y antiinflamatorios; así como, tratamiento antiparasitario en condiciones hospitalarias con empleo de esteroides (52).

En el 2017, debido a la complejidad del diagnóstico y el manejo de la enfermedad, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad Americana de Medicina e Higiene Tropical (ASTMH) acordaron una serie de pautas para el manejo clínico de pacientes con NCC (53), basados en una serie de antecedentes y evidencia científica que respaldan cada una de las recomendaciones. Para pacientes con NCC intraparenquimal con uno o dos cisticercos viables, el panel de expertos recomendó monoterapia con albendazol (ABZ) a una dosis habitual de 15 mg/kg/día dividida en dos dosis diarias durante 10 a 14 días con alimentos. Mientras que, para pacientes con más de dos cisticercos parenquimatosos viables, albendazol (15 mg/kg/día) combinado con praziquantel (50 mg/kg/día) durante 10–14 días en lugar de monoterapia con albendazol; así como, terapia adyuvante con corticosteroides antes del inicio de la terapia antiparasitaria. Para pacientes con crisis, se recomendó la administración de medicamentos antiepilépticos en todos los casos. Finalmente, después de la terapia antiparasitaria, se sugirió el seguimiento con imágenes de resonancia magnética al menos cada 6 meses hasta la resolución del componente quístico (53).

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La identificación de factores asociados a la recurrencia de crisis epilépticas tras un curso de antiparasitarios en pacientes con NCC intraparenquimal viable contribuiría a brindar un mejor manejo clínico de la enfermedad, lo cual significará un incremento en la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, debido a que esta enfermedad afecta principalmente a la población en edad laboral, también ayudaría reducir el impacto socioeconómico negativo.

Diversos estudios han logrado determinar la asociación entre factores como la persistencia de lesiones quísticas y el desarrollo de lesiones calcificadas, con la recurrencia de crisis epilépticas después del tratamiento antiparasitario (24,25,33,34). Sin embargo, el panorama no está completamente claro ya que otros factores potenciales también podrían explicar la evolución de las crisis, tal es el caso del tiempo previo con crisis (25). El presente estudio corresponde a un análisis de base secundaria de datos que ha consolidado información de tres ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con NCC intraparenquimal viable procedentes de todo el país y atendidos en los principales hospitales y centros de referencia nacional, por lo que los resultados de este estudio además podrían ser empleados como un referente de la población clínica nacional.

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Evaluar si el tiempo previo con crisis está asociado a la recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año posterior el tratamiento antiparasitario.

5.2. Objetivos específicos

- Analizar la asociación entre las características basales de los pacientes y de tratamiento de la enfermedad, y las variables de estudio.
- Evaluar si la reducción de quistes, 6 meses después de iniciado el tratamiento antiparasitario, modifica la relación entre tiempo previo con crisis y su recurrencia.

VI. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y Diseño General de estudio

Se desarrolló un estudio de cohorte retrospectiva entre setiembre de 2018 y enero de 2019 empleando data de sujetos con neurocisticercosis intraparenquimal viable que participaron en tres ensayos clínicos aleatorizados. Los ensayos clínicos, en adelante llamados estudios primarios, tuvieron por objetivos: evaluar la farmacocinética y seguridad de los medicamentos antiparasitarios albendazol (ABZ) y praziquantel (PZQ), evaluar su eficacia tras la reducción del tiempo de tratamiento y determinar si un régimen reforzado de tratamiento con corticoesteroides era más efectivo para el control de las crisis epilépticas (Figura 1).

6.2. Operacionalización de variables

La variable desenlace recurrencia de crisis epilépticas se definió como una variable de tipo categórica dicotómica que midió la ocurrencia de al menos un episodio de crisis epiléptica durante el primer año posterior el tratamiento antiparasitario. Las crisis ocurridas durante los primeros 60 días fueron excluidas de los análisis para evitar confusión debido al efecto inflamatorio a corto plazo asociado con la destrucción de los quistes inducida por el tratamiento. Se clasificó como sin recurrencia a los pacientes que se encontraron libres de crisis y como con recurrencia a los pacientes que presentaron crisis epilépticas sean de tipo parcial o generalizado.

La variable de exposición tiempo previo con crisis se definió como el tiempo medido en meses desde que el paciente presentó la primera crisis epiléptica como parte de su historia de enfermedad hasta que fue enrolado en alguno de los tres estudios primarios e inició tratamiento antiparasitario. Los criterios de inclusión establecieron una historia de crisis epilépticas no mayor de 10 años. Esta variable fue categorizada en dos grupos (menor o igual de 24 meses y mayor de 24 meses). Esta categorización obedeció a un criterio estadístico por el cual la muestra total de pacientes fue homogéneamente distribuida en ambos grupos considerando a la mediana como medida de tendencia central que mejor representa a esta muestra de pacientes.

Tanto la variable dependiente como la independiente fueron registradas en los formatos de historias clínicas y diario del paciente para el registro de las crisis y la terapia.

Otras variables

Variable	Definición Conceptual/Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Género femenino o masculino	Categórica dicotómica	0=Femenino 1=Masculino
Edad	Edad medida en años, categorizada en menor o igual de 29 años y más de 29 años.	Numérica discreta	0= ≤29 años 1= >29 años
Quistes viables basales	Número de quistes viables al inicio del tratamiento antiparasitario identificados por imágenes de tomografía computarizada y resonancia magnética.	Numérica discreta	1 - 20

Quistes 180 días	Número de quistes viables detectados por imágenes de resonancia magnética a los 180 días de iniciado el tratamiento antiparasitario.	Numérica discreta	1 - 20
Resolución de quistes	Nivel de resolución de quistes a los 180 días de iniciado el tratamiento antiparasitario. Resulta de la diferencia entre los quistes basales y los quistes a los 180 días. Mide la eficacia del tratamiento antiparasitario.	Categórica politómica	0=Ninguna reducción 1=Alguna reducción 2=Reducción total
Tratamiento antiparasitario previo	Presencia o ausencia de tratamiento antiparasitario antes del ingreso de los pacientes a los estudios primarios. Para el caso de albendazol o praziquantel, estos debieron ser realizados con 2 o más años de anterioridad, salvo excepciones.	Categórica dicotómica	0=No 1=Si
Tiempo libre de crisis	Tiempo medido en días desde que el paciente tuvo su última crisis epiléptica hasta que inicio tratamiento antiparasitario como parte de alguno de los estudios primarios.	Numérica discreta	1-365 días
Antiepiléptico durante el estudio	Droga antiepiléptica administrada al paciente al menos una semana antes de la aleatorización en los estudios primarios.	Categórica dicotómica	0=Carbamazepina 1=Fenitoína
Antiparasitario durante el estudio	Regímenes de los antiparasitarios albendazol (ABZ) y praziquantel (PZQ) establecidos en los estudios primarios (23-25).	Categórica politómica	0=ABZ estándar 1=ABZ + PZQ 2=ABZ incrementado
Antinflamatorio durante el estudio	Regímenes del corticoesteroide dexametasona (DXM) establecidos en los estudios primarios (23-25).	Categórica politómica	0=DXM por 10 días 1=DXM por 30 días 2=DXM por 42 días

6.3. Universo de estudio, Selección y Tamaño de muestra, Unidad de análisis y de observación

La población estuvo conformada por 220 sujetos entre varones y mujeres con diagnóstico de NCC intraparenquimal con quistes viables y tratados con antiparasitarios, antiepilépticos y corticoesteroides. Los sujetos constituyeron la totalidad de participantes de los tres estudios primarios, quienes fueron atendidos en los servicios neurológicos de los hospitales nacionales Guillermo Almenara, Edgardo Rebagliati Martins, Cayetano Heredia e Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN).

Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron los mismos que se consideraron para los estudios primarios: edad entre 16 y 65 años; 1 a 20 quistes viables; confirmación serológica por Western blot; diagnóstico de epilepsia por neurocisticercosis; historia de una o más crisis epilépticas espontáneas dentro de los años previos, pero no por más de 10 años; voluntad de permanecer en el hospital por 2 semanas para el tratamiento antiparasitario; valores normales de laboratorio para hematocrito, plaquetas, glóbulos blancos y glucosa; la aspartato transaminasa, la alanina transaminasa y la creatinina normales o disminuidas; derivado proteico purificado negativo (PPD) o PPD positivo con frotis de tuberculosis negativo; y examen fecal negativo para huevos de *Taenia* spp o larvas de *Strongyloides* spp. Además, los pacientes deberían haber estado en un régimen de antiepilépticos apropiado durante al menos 1 semana antes de la aleatorización en los estudios primarios.

Los criterios de exclusión considerados tanto por el presente estudio y los estudios primarios fueron: epilepsia primaria; estado epiléptico generalizado en el

último año; un tipo de neurocisticercosis que podría exponer al paciente a un mayor riesgo durante el estudio, como neurocisticercosis subaracnoidea, quistes intraventriculares, quistes en el tronco encefálico, quistes de más de 30 mm de diámetro o cisticercosis ocular no tratada; hipertensión intracraneal que es persistente o progresiva o radiológicamente definida por CT o MRI; tratamiento previo con albendazol o praziquantel en los últimos 2 años (excepto en pacientes que reciben ≤ 1200 mg de ABZ con una evaluación adicional que demuestra la viabilidad continua de los quistes); tuberculosis pulmonar activa; hepatitis activa; enfermedad sistémica que no sea neurocisticercosis; condición inestable; hipersensibilidad a albendazol o praziquantel; abuso crónico de alcohol o drogas; o falta de voluntad o incapacidad para dar su consentimiento informado o someterse a exámenes de tomografía computarizada o resonancia magnética. Adicionalmente, el presente estudio consideró excluir a todos aquellos pacientes que en ausencia de crisis epilépticas no pudieron completar el año de seguimiento, ya sea por razones de retratamiento o pérdida en el seguimiento.

La data empleada en este estudio fue obtenida de sujetos seleccionados por muestreos no probabilísticos como parte de los estudios primarios. El Test de Chi-cuadrado para comparar dos proporciones independientes permitió calcular una potencia estadística de 88.02%, para un tamaño muestral de 220 observaciones.

6.4. Obtención de datos

En los estudios primarios, la recolección de datos demográficos, clínicos y de laboratorio fue registrada en formatos de los estudios e ingresados a las bases de datos diseñadas para este propósito. Se aplicaron procedimientos de validación de

doble entrada de datos, a fin de identificar a tiempo y corregir toda discordancia en los formatos y los grupos de datos. Toda la información de los pacientes fue siempre ingresada y manejada utilizando los códigos de estudio y de paciente, asegurando la total privacidad y confidencialidad del paciente. El registro y la revisión de los datos fue realizada por un encargado y a su vez supervisada por el bioestadístico a cargo. En cuanto al control de calidad, se estableció que el investigador principal revise los procedimientos del estudio con los miembros del equipo y conduzca periódicamente auditorias para asegurar que el consentimiento informado haya sido obtenido y esté debidamente documentado.

6.5. Plan de análisis de los resultados

El procesamiento de la información se realizó empleando el programa STATA versión 15, a través del cual se realizó el análisis de las tres bases de datos concatenadas. Se procedió a la limpieza de la base a través de la identificación y eliminación de observaciones duplicadas, transformación de variables relacionadas a cadenas (“strings”) al formato más idóneo para su análisis y, verificación de valores no plausibles. El análisis de los datos categóricos se realizó con las pruebas χ^2 y exacta de Fisher, los datos continuos con las pruebas T-Student y U de Mann-Whitney. La relación entre una variable categórica y otra continua fue realizada con las pruebas ANOVA de una vía y Kruskal-Wallis. En todos los análisis se empleó un nivel de significación del 5% ($\alpha = 0,05$).

La magnitud del riesgo de desarrollar crisis epilépticas durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario en las categorías de tiempo previo con crisis se evaluó con modelos lineales generalizados (GLM) de familia binomial y

función de enlace log. Debido a que la cohorte de estudio se formó con sujetos procedentes de tres ensayos clínicos distintos, los errores estándar se calcularon empleando estimaciones de varianza robustas en grupos para tener en cuenta la correlación dentro de cada ensayo clínico. La selección de los mejores modelos de regresión se realizó empleando la prueba de razón de verosimilitud. Asimismo, un análisis estratificado fue llevado a cabo para analizar si la magnitud del efecto del tiempo previo con crisis sobre la recurrencia de crisis epilépticas difería por nivel de resolución de quistes.

6.6. Consideraciones éticas

Los protocolos de los estudios primarios y sus documentos de consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH), así como, por los comités de ética de los sitios de reclutamiento. En el presente estudio de investigación basado en un análisis secundario de datos, no tuvo contacto alguno con sujetos humanos. Es por ello que los principales riesgos para los sujetos fueron mínimos, como aquellos relacionados con la confidencialidad de sus datos. El protocolo del presente estudio fue registrado en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y aprobado por el CIEI-UPCH.

Durante la ejecución del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIEI-UPCH.

VII. RESULTADOS

Un análisis estadístico preliminar fue llevado a cabo a fin de conocer si las características de los sujetos de estudio se encontraban homogéneamente distribuidas en las subpoblaciones de los tres estudios primarios (Tabla 1). Este análisis permitió conocer que, a excepción de la edad categorizada ($p=0.044$) y el tiempo previo con crisis ($p=0.011$), las características de los sujetos se encontraban balanceadas en los tres estudios.

Sujetos de estudio

El estudio incluyó 220 pacientes (140 varones y 80 mujeres) de los tres estudios primarios. Luego de evaluar los criterios de selección, 46 sujetos fueron excluidos del estudio (Figura 1). Los sujetos analizados correspondieron a 64 mujeres y 110 varones, con una edad media de 31.9 años (desviación estándar, 12.3 años; mediana, 29 años; rango intercuartil, 15 años). Las categorías de edad y sexo no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni en los grupos de tiempo previo con crisis (Tabla 2), ni en los de recurrencia de recurrencia de crisis epilépticas (Tabla 3).

Características basales de la infección

Los pacientes presentaron una media de tiempo previo con crisis de 38.4 meses (desviación estándar, 43.1 meses; mediana, 24 meses; rango, 0.1–294 meses), el cual al ser categorizado en menor o igual de 24 meses y mayor de 24 meses no presentó diferencias significativas en los grupos de recurrencia de crisis epilépticas ($p = 0.233$, Tabla 3).

La media del número de quistes viables al inicio del tratamiento antiparasitario fue de 4 quistes (mediana, 2; rango intercuartil, 1–5). El análisis bivariado no permitió observar diferencias significativas entre esta variable y las categorías de tiempo previo con crisis ($p=0.155$, Tabla 2). En cuanto a los grupos de recurrencia de crisis epilépticas, si se observó diferencias estadísticamente significativas (mediana, 2 quistes en el grupo sin recurrencia frente a 3 en el grupo con recurrencia; $p =0.031$) (Tabla 3).

Se observó un menor número de pacientes con tratamiento antiparasitario previo, 11% (19 de 174) respecto a los que sí fueron tratados previamente, 89% (155 de 174).

Los pacientes tuvieron un tiempo medio libre de crisis de aproximadamente 2 meses (mediana, 43 días; rango intercuartil, 26-73).

Los antiepilépticos administrados durante los estudios primarios fueron carbamazepina y fenitoína, los cuales fueron homogéneamente distribuidos (49.4% y 50.6% respectivamente).

El análisis bivariado entre el tratamiento antiparasitario previo, el tiempo libre de crisis y el antiepiléptico de ingreso frente a las categorías de tiempo previo con crisis y recurrencia de crisis epilépticas no mostró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2 y 2).

Proporción de sujetos con recurrencia de crisis epilépticas

Durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario en los tres estudios primarios, el 38% de los sujetos (66 de 174) presentó como mínimo una crisis epiléptica. Este estudio no analizó el número ni el tipo de crisis epilépticas.

La recurrencia de crisis fue medida a partir de 60 días del inicio del tratamiento antiparasitario hasta los 365 días.

Factores asociados a la recurrencia de crisis epilépticas

Como se indicó líneas arriba, el sexo, las categorías de edad, tiempo previo con crisis, tiempo libre de crisis y antiepiléptico durante el estudio, no mostraron diferencias estadísticas en los grupos de recurrencia de crisis. De los cuales, sexo y categorías de edad ingresaron a los modelos de regresión para medir la magnitud de asociación entre tiempo previo con crisis y recurrencia de crisis epilépticas, junto a las variables número de quistes viables al inicio del tratamiento y resolución de quistes (Tabla 4). Esta última variable, indicadora de la eficacia del tratamiento antiparasitario, mostró que poco más de la mitad de los pacientes logró la reducción total de los quistes (54%), frente a los que lograron alguna (28%) o ninguna reducción (18%). Por otro lado, el análisis estadístico de la eficacia del tratamiento antiparasitario por categoría de recurrencia de crisis epilépticas permitió observar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Siendo, la proporción de pacientes con recurrencia de crisis mucho menor en la categoría de reducción total de quistes (23 de 94 [24%]), comparado con las categorías de ninguna y alguna reducción (18 de 32 [56%] y 25 de 48 [52%] respectivamente, Tabla 3). A pesar de que el número de quistes a los 180 días también presentó diferencias estadísticas en los grupos de recurrencia de crisis ($p < 0.001$), esta variable no ingresó a los modelos de regresión pues su efecto se pudo ver mejor representado con la variable resolución de quistes.

Debido a que los pacientes provenían de tres ensayos clínicos en los cuales se analizó el efecto de diferentes regímenes de antiparasitarios y corticoesteroide, estos fueron analizados frente a las categorías de recurrencia, no encontrando diferencias estadísticas ($p=0.780$ y 0.439 , Tabla 3), por lo cual tampoco fueron ingresados en los modelos de regresión.

Asociación entre tiempo previo con crisis y recurrencia de crisis

La incidencia de recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario en el grupo de pacientes con más de 2 años de tiempo previo con crisis (42.86%) fue ligeramente a la observada en el grupo de pacientes con 2 o menos años de tiempo previo con crisis (34.02%) (Tabla 3). Al respecto, el análisis de regresión bivariado no mostró diferencias estadísticamente significativas (riesgo relativo [RR] 1.26, $p=0.263$, Tabla 4). El análisis múltiple ajustado por sexo, edad categorizada, número de quistes viables basales, e incluyendo a la resolución de quistes como potencial modificador de efecto, mostró que el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en el grupo de pacientes con más de 2 años de tiempo previo con crisis es 2.26 veces el riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en el grupo de pacientes con 2 o menos años de tiempo previo con crisis (IC95%: 1.58-3.22, $p<0.001$, Tabla 4). La prueba de máxima verosimilitud permitió determinar el aporte significativo del modelo ajustado con interacción al modelo bivariado ($p=0.027$).

Para evaluar la magnitud del riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en las categorías de tiempo previo con crisis en cada una de las categorías de resolución de quistes a los 180 días, se realizó un análisis estratificado (Tabla 5). Como se

observa, el efecto del tiempo previo con crisis sobre la recurrencia de crisis epilépticas fue consistente tanto en el estrato de ninguna reducción de quistes (RR 2.24, IC95%: 1.81-2.77, $p < 0.001$) como en el estrato de reducción total de quistes (RR 0.73, IC95%: 0.60-0.88, $p = 0.001$).

VIII. DISCUSIÓN

Las diferencias estadísticas encontradas al evaluar la edad categorizada ($p=0.044$) y el tiempo previo con crisis ($p=0.011$) en las tres subpoblaciones de los estudios primarios ($p=0.044$ y 0.011 , respectivamente) podrían atribuirse al pequeño tamaño de muestra en una de las subpoblaciones ($n=25$). Por ello se vio conveniente incluir errores estándar *clusterizados* considerando como *cluster* a los estudios primarios en todos los análisis de regresión, además de incluir a la edad categorizada como covariable confusora.

Los hallazgos del modelo de regresión bivariado entre el tiempo previo con crisis y la recurrencia de crisis durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario (RR 1.26, IC95% 0.84-1.88, $p=0.23$) indican que a pesar de encontrar un mayor riesgo de recurrencia de crisis en los pacientes con más de 2 años de tiempo previo con crisis (RR=1.26) no existe suficiente evidencia estadística que soporte esta asociación (IC95% 0.84-1.88, $p=0.23$). Un resultado similar fue observado en uno de los estudios primarios que comparó un régimen incrementado de corticoesteroide (8mg/día por 42 días) con el régimen convencional (6mg/día por 10 días) en pacientes que recibieron terapia con albendazol, sin hallar diferencias entre la duración de los síntomas y la ocurrencia de crisis entre los días 1 y 180 de iniciado el tratamiento antiparasitario ($p=0.429$) (23).

La inclusión del nivel de resolución de quistes a los 180 días de iniciado el tratamiento antiparasitario como potencial factor modificador de efecto de la relación entre el tiempo previo con crisis y la recurrencia de crisis, permitió mostrar en un modelo de regresión ajustado por el sexo, la edad categorizada y el número

de quistes basales, que la relación que aparentemente no existía entre el tiempo previo con crisis y la recurrencia de crisis, si era consistente (RR 2.26, IC95% 1.58-3.22, $p < 0.001$, Tabla 4).

El análisis por estratos de resolución de quistes, ajustado por sexo, edad categorizada y número de quistes viables basales, mostró asociación estadísticamente significativa tanto en el estrato de ninguna reducción de quistes (RR 2.24, IC95%: 1.81-2.77, $p < 0.001$) como en el de total reducción de quistes (RR 0.73, IC95%: 0.60-0.88, $p = 0.001$). En el primer caso, escenario de total ineficacia del tratamiento antiparasitario y que imitaría lo que ocurre en pacientes que no son tratados con antiparasitarios, el riesgo de recurrir en crisis epilépticas durante el primer año de tratamiento es explicado por el efecto del tiempo previo con crisis, donde pacientes con más de 2 años de tiempo con crisis presentarían más del doble de riesgo de recurrencia en comparación con el grupo de pacientes con 2 o menos años de tiempo con crisis (controlando por el sexo, la categoría de edad y el número de quistes viables basales). Este resultado, permitiría confirmar la hipótesis planteada en este estudio de que un mayor tiempo con crisis expondría al paciente a un mayor daño cerebral, condicionándolo a un pronóstico de mayor riesgo de recurrencia de crisis epilépticas. Considerado que este escenario sea compatible con un mayor número de crisis epilépticas, factor relacionado a las alteraciones permanentes de las redes neuronales cerebrales (35,55) y que propiciaría la recurrencia de las crisis (36). En el segundo caso, escenario de un éxito total del tratamiento antiparasitario, los resultados indicarían que el tiempo previo con crisis estaría actuando como un factor protector del riesgo de recurrencia de crisis. Estos resultados son controversiales, puesto que se esperaría que el

tratamiento antiparasitario como máximo anule la relación entre tiempo con crisis y recurrencia, donde sin importar el tiempo previo con crisis, el principal factor pronóstico de la recurrencia se deba a la resolución de las lesiones a causa del tratamiento antiparasitario, lo cual ha sido evidenciado en algunos estudios (24,33,54). Una probable explicación para esta relación se encontraría en la neuroinflamación asociada a las lesiones, que podría ser mayor en pacientes con una reciente historia de enfermedad y menor en pacientes que iniciaron su primera crisis epiléptica hace más tiempo. Un reciente estudio mostró que la respuesta inflamatoria inmune incrementada en pacientes con NCC, tanto en la línea basal como en el seguimiento, se asoció con una mayor recurrencia de crisis a pesar del tratamiento con medicamentos antiparasitarios y antiepilépticos (55). Por lo que surge el interés de conocer si al controlar el efecto de la variable inflamación en la relación entre tiempo previo con crisis y recurrencia de crisis se produce un cambio en esta asociación que permita explicar mejor este resultado.

En general, los resultados de este estudio permiten resaltar la importancia de incluir al tiempo previo con crisis como un factor pronóstico de recurrencia de crisis en el caso de pacientes con falla o total ausencia del tratamiento antiparasitario. Asimismo, corroboran la importancia del uso de agentes antiparasitarios como parte del tratamiento de pacientes con quistes viables, la cual fue cuestionada bajo el concepto de que estas lesiones podrían eventualmente resolverse por involución natural y consideraron innecesaria la terapia con fármacos antiparasitarios (6,56,57). Hasta la fecha, existe una gran cantidad de pruebas que demuestran que los quistes viables no se resuelven a corto plazo y que los pacientes pueden continuar teniendo quistes viables y crisis durante muchos años, y que los pacientes

en quienes las lesiones son destruidas por el tratamiento antiparasitario tienen menos crisis a largo plazo (51,58).

Por otro lado, si bien es cierto, la resolución de los quistes fue medida a los 180 días y la medición de las crisis fue realizada hasta el año de iniciado el tratamiento antiparasitario, datos de ensayos controlados de terapia antiparasitaria han demostrado que la mayoría de las lesiones quísticas se resuelven a los 6 meses de seguimiento (36,59–61). Asimismo, la mayoría de expertos recomienda el retratamiento de pacientes con lesiones quísticas persistentes después de 6 a 12 meses de tratamiento (53). Por lo que este no sería un factor que afecte los resultados de este estudio.

Otra variable analizada fue tiempo libre de crisis, la cual ha sido incluida por otros estudios aunque solo desde un punto de vista descriptivo (61,62). La importancia del análisis de esta variable radica en demostrar que no existe diferencias estadísticas en cuanto a la actividad epileptogénica en los sujetos de estudio asignados a las categorías de tiempo previo con crisis.

Debido a que en los tres estudios primarios se emplearon diferentes regímenes de antiparasitarios (tratamiento combinado de ABZ + PZQ comparado con ABZ solo o en dosis incrementadas) (24,25) y corticoesteroides (incrementado 8mg/día por 42 días vs convencional 6mg/día por 10 días) (23), con diferencias estadísticas en la resolución de quistes y disminución de crisis epilépticas, respectivamente; se consideró analizar las diferencias de estos regímenes en los grupos recurrencia de crisis, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas que pudieran confundir o modificar la relación principal de estudio.

IX. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones del estudio fue el sesgo de memoria, debido a que el tiempo con crisis epilépticas fue determinado como autoreporte por los mismos pacientes o sus familiares, lo cual podría llevar a datos imprecisos. Por otro lado, al tratarse de un estudio de análisis de base secundaria, los análisis no pudieron contar con información de variables que, de otro modo, podrían aportar a explicar la relación de interés, como inflamación a nivel de las lesiones, número y tipo de crisis epilépticas previas, número de calcificaciones antes y después del tratamiento. Finalmente, la necesidad de recurrir a criterios de exclusión bien definidos para el desarrollo de los tres ensayos clínicos de los que proviene la data empleada en este estudio y que conlleva a diferenciar a esta población clínica de la población general, constituye también una limitación que podría afectar su validez externa. Sin embargo, debido a que las instituciones de salud donde fueron atendidos los pacientes constituyen centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de afecciones neurológicas, esta última limitación puede verse reducida.

X. CONCLUSIONES

Existe evidencia del efecto del tiempo previo con crisis como factor pronóstico de la recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario, tanto en los escenarios de completa resolución de quistes como en el de falla total del tratamiento. Asimismo, el nivel de resolución de quistes es una variable que modifica la relación entre el tiempo con crisis y su recurrencia después de un régimen de tratamiento antiparasitario.

XI. RECOMENDACIONES

Los resultados de este estudio sugieren la importancia del tratamiento antiparasitario en el manejo de las crisis en los pacientes con neurocisticercosis. Además, se sugieren posteriores estudios que incluyan variables como número y tipo de crisis epilépticas previas, presencia de neuroinflamación y número de calcificaciones cerebrales causadas por el tratamiento antiparasitario, que permitan lograr estimaciones más precisas para evaluar esta asociación.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 16 de agosto de 2003;362(9383):547-56.
2. Saavedra H, Gonzales I, Alvarado MA, Porras MA, Vargas V, Cjuno RA, et al. Diagnóstico y manejo de la neurocisticercosis en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. octubre de 2010;27(4):586-91.
3. Torgerson PR, Devleeschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Willingham AL, Kasuga F, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 11 Foodborne Parasitic Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med*. diciembre de 2015;12(12):e1001920.
4. Landscape analysis: management of neurocysticercosis with an emphasis on low- and middle-income countries [Internet]. [citado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/152896>
5. Coyle CM, Mahanty S, Zunt JR, Wallin MT, Cantey PT, White AC, et al. Neurocysticercosis: neglected but not forgotten. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1500.
6. Garcia HH. Neurocysticercosis. *Neurol Clin*. noviembre de 2018;36(4):851-64.
7. O'Neal SE, Flecker RH. Hospitalization frequency and charges for neurocysticercosis, United States, 2003-2012. *Emerging Infect Dis*. junio de 2015;21(6):969-76.
8. Devleeschauwer B, Allepuz A, Dermauw V, Johansen MV, Laranjo-González M, Smit GSA, et al. *Taenia solium* in Europe: Still endemic? *Acta Trop*. enero de 2017;165:96-9.
9. Asamblea Mundial de la Salud 55. Control de la neurocisticercosis: informe de la Secretaría. 2002 [citado 25 de agosto de 2018]; Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/81916>
10. Relationship between epilepsy and tropical diseases. Commission on Tropical Diseases of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. febrero de 1994;35(1):89-93.
11. Teniasis y cisticercosis [Internet]. World Health Organization. [citado 25 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/taeniasis-cysticercosis>
12. Cruz ME, Schantz PM, Cruz I, Espinosa P, Preux PM, Cruz A, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in an Andean community. *Int J Epidemiol*. agosto de 1999;28(4):799-803.
13. Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, Figueroa JJ, Rodriguez S, Bautista CT, et al. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology*. 26 de julio de 2005;65(2):229-33.
14. Bern C, Garcia HH, Evans C, Gonzalez AE, Verastegui M, Tsang VC, et al. Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Infect Dis*. noviembre de 1999;29(5):1203-9.
15. García HH, Gilman RH, Gonzalez AE, Verastegui M, Rodríguez S, Gavidia C, et al. Hyperendemic human and porcine *Taenia solium* infection in Perú. *Am J Trop Med Hyg*. marzo de 2003;68(3):268-75.
16. García HH, González AE, O'Neal SE, Gilman RH. Notes and recommendations for the establishment of control programs for taeniasis and cysticercosis due to *Taenia solium* in Peru. Notes and recommendations for the establishment of control programs for Taeniasis/cysticercosis in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. marzo de 2018;35(1):132-8.
17. Guía de práctica clínica de neurocisticercosis [Internet]. [citado 23 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/314057-guia-de-practica-clinica-de-neurocisticercosis>

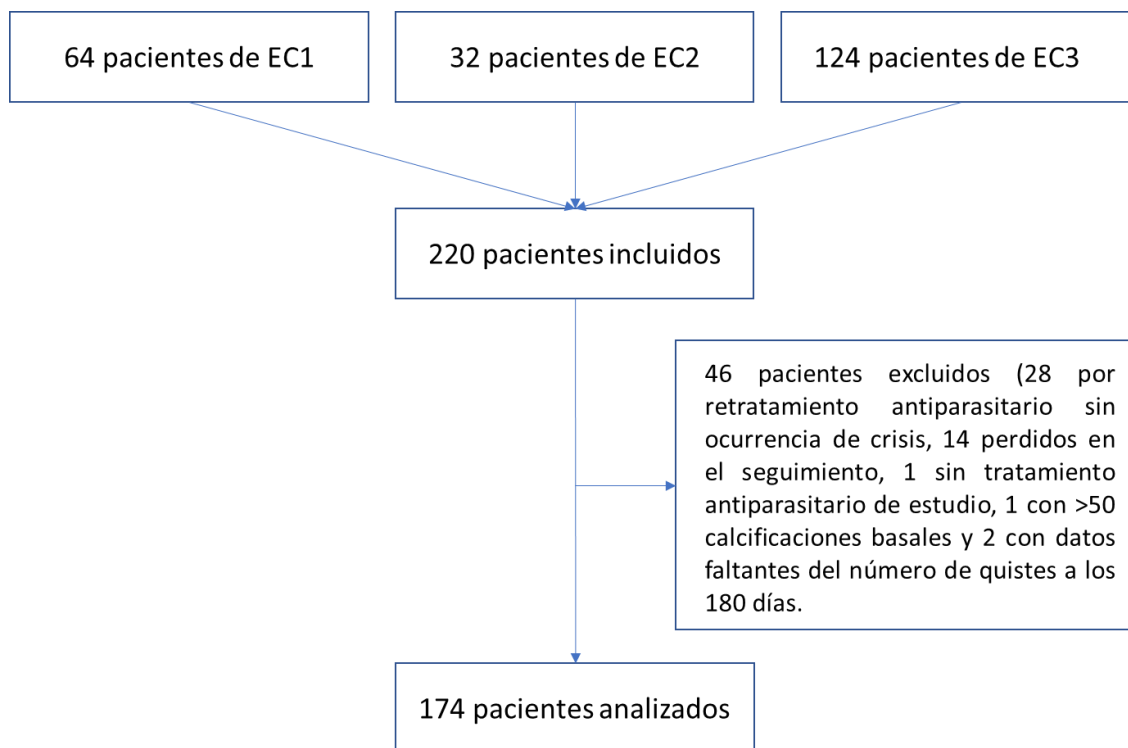
18. Carabin H, Ndimubanzi PC, Budke CM, Nguyen H, Qian Y, Cowan LD, et al. Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* mayo de 2011;5(5):e1152.
19. Carpio A, Fleury A, Hauser WA. Neurocysticercosis: Five new things. *Neurol Clin Pract.* abril de 2013;3(2):118-25.
20. Del Brutto OH, Engel J, Eliashiv DS, García HH. Update on Cysticercosis Epileptogenesis: the Role of the Hippocampus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* enero de 2016;16(1):1.
21. Garcia HH, Del Brutto OH, Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* octubre de 2005;4(10):653-61.
22. Bustos JA, García HH, Brutto OHD. Antiepileptic drug therapy and recommendations for withdrawal in patients with seizures and epilepsy due to neurocysticercosis. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 1 de septiembre de 2016;16(9):1079-85.
23. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Pretell EJ, Saavedra H, et al. Enhanced steroid dosing reduces seizures during antiparasitic treatment for cysticercosis and early after. *Epilepsia.* septiembre de 2014;55(9):1452-9.
24. Garcia HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Zimic M, Escalante D, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* agosto de 2014;14(8):687-95.
25. Garcia HH, Lescano AG, Gonzales I, Bustos JA, Pretell EJ, Horton J, et al. Cysticidal Efficacy of Combined Treatment With Praziquantel and Albendazole for Parenchymal Brain Cysticercosis. *Clin Infect Dis.* 01 de 2016;62(11):1375-9.
26. Flisser A, Correa D. Neurocysticercosis May No Longer Be a Public Health Problem in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 21 de diciembre de 2010 [citado 23 de febrero de 2020];4(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006130/>
27. Alarcón TA, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: declining incidence among patients admitted to a large public hospital in Guayaquil, Ecuador. *Pathog Glob Health* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 23 de febrero de 2020];106(5):310-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4005115/>
28. Medina MT, Durón RM, Martínez L, Osorio JR, Estrada AL, Zúñiga C, et al. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salamá Study. *Epilepsia.* enero de 2005;46(1):124-31.
29. Brutto OHD, Santibanez R, Idrovo L, Rodriguez S, Diaz-Calderon E, Navas C, et al. Epilepsy and Neurocysticercosis in Atahualpa: A Door-to-Door Survey in Rural Coastal Ecuador. *Epilepsia* [Internet]. [citado 23 de febrero de 2020];46(4):583-7. Disponible en: https://www.academia.edu/7724111/Epilepsy_and_Neurocysticercosis_in_Atahualpa_A_Door-to-Door_Survey_in_Rural_Coastal_Ecuador
30. Carpio A. Neurocysticercosis and Epilepsy. Novel Aspects on Cysticercosis and Neurocysticercosis [Internet]. 30 de enero de 2013 [citado 11 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/novel-aspects-on-cysticercosis-and-neurocysticercosis/neurocysticercosis-and-epilepsy>
31. Garcia HH, Gonzalez AE, Rodriguez S, Gonzalvez G, Llanos-Zavalaga F, Tsang VCW, et al. Epidemiología y control de la cisticercosis en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* [Internet]. octubre de 2010 [citado 23 de febrero de 2020];27(4):592-7. Disponible en: http://dev.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342010000400016&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
32. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, Ayvar V, et al. Neurocysticercosis as a Cause of Epilepsy and Seizures in Two Community-Based Studies in a Cysticercosis-Endemic Region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 13 de febrero de 2014 [citado 23 de febrero de 2020];8(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923674/>

33. Carpio A, Hauser WA. Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis. *Neurology*. 10 de diciembre de 2002;59(11):1730-4.
34. Del Brutto OH. Prognostic factors for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs in patients with neurocysticercosis. *Neurology*. septiembre de 1994;44(9):1706-9.
35. Scharfman HE. The Neurobiology of Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. julio de 2007 [citado 26 de febrero de 2020];7(4):348-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492886/>
36. Singhi P. Neurocysticercosis. *Ther Adv Neurol Disord*. marzo de 2011;4(2):67-81.
37. Garcia HH, Del Brutto OH. *Taenia solium* cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am*. marzo de 2000;14(1):97-119, ix.
38. Nash TE, Neva FA. Recent advances in the diagnosis and treatment of cerebral cysticercosis. *N Engl J Med*. 6 de diciembre de 1984;311(23):1492-6.
39. Carpio A, Romo ML, Parkhouse RME, Short B, Dua T. Parasitic diseases of the central nervous system: lessons for clinicians and policy makers. *Expert Rev Neurother*. 2 de abril de 2016;16(4):401-14.
40. Garcia HH, Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Tsang VCW, Gilman RH. New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis (*Taenia solium*). *Am J Trop Med Hyg*. enero de 2005;72(1):3-9.
41. Tuero I, Palma S, Cabeza F, Saleemi S, Rodriguez S, Gonzales I, et al. A Comparative Study of Peripheral Immune Responses to *Taenia solium* in Individuals with Parenchymal and Subarachnoid Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis*. octubre de 2015;9(10):e0004143.
42. Sierra MM, Arroyo M, Torres MC, Cruz NR, Hernández FG, Taboada D, et al. Extraparenchymal neurocysticercosis: Demographic, clinicoradiological, and inflammatory features. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 9 de junio de 2017;11(6):e0005646.
43. Mahale RR, Mehta A, Rangasetty S. Extraparenchymal (Racemose) Neurocysticercosis and Its Multitude Manifestations: A Comprehensive Review. *J Clin Neurol* [Internet]. julio de 2015 [citado 23 de febrero de 2020];11(3):203-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507373/>
44. Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R. Neurocysticercosis: the good, the bad, and the missing. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 3 de abril de 2018;18(4):289-301.
45. Forcadás-Berdusán MI. Tipos de crisis epilépticas y pseudocrisis. *Gaceta Médica de Bilbao*. 5 de julio de 2003;100(3):105-7.
46. Mahanty S, Garcia HH, Cysticercosis Working Group in Perú. Cysticercosis and neurocysticercosis as pathogens affecting the nervous system. *Prog Neurobiol*. junio de 2010;91(2):172-84.
47. Carpio Arturo, Escobar Alfonso, Hauser W. Allen. Cysticercosis and Epilepsy: A Critical Review. *Epilepsia*. 3 de agosto de 2005;39(10):1025-40.
48. Nash TE, Singh G, White AC, Rajshekhar V, Loeb JA, Proaño JV, et al. Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology*. 10 de octubre de 2006;67(7):1120-7.
49. Singh G, Sharma R. Controversies in the treatment of seizures associated with neurocysticercosis. - *PubMed - NCBI. Epilepsy Behav*. 30 de junio de 2017;76:163-7.
50. Singh AK, Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Kumar N, Gupta RK. Clinical and neuroimaging predictors of seizure recurrence in solitary calcified neurocysticercosis: A prospective observational study - *ScienceDirect. Epilepsy Res*. 20 de septiembre de 2017;137:78-83.

51. Garcia HH, Del Brutto OH, Cysticercosis Working Group in Peru. Antiparasitic treatment of neurocysticercosis - The effect of cyst destruction in seizure evolution. *Epilepsy Behav.* 2017;76:158-62.
52. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* diciembre de 2014;13(12):1202-15.
53. White AC, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. abril de 2018 [citado 5 de agosto de 2019];98(4):945-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928844/>
54. Rajshekhar V, Jeyaseelan L. Seizure outcome in patients with a solitary cerebral cysticercus granuloma. *Neurology.* 22 de junio de 2004;62(12):2236-40.
55. Inflammation is a key risk factor for persistent seizures in neurocysticercosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761125>
56. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with antihelminthic agents? - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7575052>
57. Medical treatment of cysticercosis--ineffective. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826267>
58. García HH, Evans CAW, Nash TE, Takayanagui OM, White AC, Botero D, et al. Current Consensus Guidelines for Treatment of Neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 10 de enero de 2002;15(4):747-56.
59. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495737/>
60. Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH, Martinez SM, Moulton LH, Del Brutto OH, et al. A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med.* 15 de enero de 2004;350(3):249-58.
61. Carpio A, Kelvin EA, Bagiella E, Leslie D, Leon P, Andrews H, et al. Effects of albendazole treatment on neurocysticercosis: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 1 de septiembre de 2008 [citado 26 de febrero de 2020];79(9):1050-5. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/79/9/1050>
62. Nash TE, Pretell EJ, Lescano AG, Bustos JA, Gilman RH, Gonzalez AE, et al. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *Lancet Neurol.* diciembre de 2008;7(12):1099-105.

XIII. ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo de enrolamiento en el análisis de base secundaria.



EC1: Ensayo clínico donde se analizó si un régimen reforzado de tratamiento con corticosteroides era más efectivo para el control de las crisis epilépticas (Número de registro en ensayos clínicos[NCT]00290823) (23).

EC2: Ensayo clínico fase II para la evaluación de la farmacocinética y seguridad de dos antiparasitarios (NCT00441285) (25).

EC3: Ensayo clínico fase III donde se analizó la eficacia del tratamiento combinado de dos antiparasitarios (NCT00441285) (24).

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos de estudio antes y después del tratamiento antiparasitario por grupo de ensayo clínico de procedencia.

Características	EC3 n=91 (52%)	EC2 n=25 (15%)	EC1 n=58 (33%)	valor p
Sexo				0.999 ^a
Femenino	34 (37%)	9 (36%)	21 (36%)	
Masculino	57 (63%)	16 (64%)	37 (64%)	
Edad (años)				0.079 ^b
Media (DS)	34 (13)	27 (9)	31 (12)	
Rango	16-65	16-49	17-66	
Edad en categorías				0.044^a
≤29 años	41 (45%)	18 (72%)	33 (57%)	
>29 años	50 (55%)	7 (28%)	25 (43%)	
Tiempo previo con crisis				0.011^a
≤24 meses	41 (45%)	18 (72%)	38 (66%)	
>24 meses	50 (55%)	7 (28%)	20 (34%)	
Tratamiento antiparasitario previo				0.053 ^a
Si	77 (85%)	22 (88%)	56 (97%)	
No	14 (15%)	3 (12%)	2 (3%)	
Tiempo libre de crisis (días)				0.797 ^c
Mediana (rango)	40 (2-365)	42 (11-364)	45 (8-142)	
Número de quistes basales				0.514 ^c
Mediana (rango)	2 (1-18)	3 (1-18)	3 (1-20)	
Número de quistes a los 180 días				0.104 ^c
Mediana (rango)	0 (1-14)	0 (0-3)	1 (0-15)	
Resolución de quistes				0.079 ^a
Ninguna reducción	18 (20%)	5 (20%)	69 (16%)	
Alguna reducción	20 (22%)	4 (16%)	24 (41%)	
Reducción total	53 (58%)	16 (64%)	25 (43%)	
Antiepiléptico durante el estudio				0.648 ^a
Carbamazepina	48 (53%)	12 (48%)	26 (45%)	
Fenitoína	43 (47%)	13 (52%)	32 (55%)	
Recurrencia de crisis epilépticas				0.588 ^a
No	55 (60%)	14 (56%)	39 (67%)	
Si	36 (40%)	11 (44%)	19 (33%)	

^a Prueba exacta de Fisher. ^b Prueba de ANOVA. ^c Prueba de Kruskal-Wallis

Tabla 2. Características basales de los sujetos al ingreso en los estudios primarios asociadas al tiempo previo con crisis.

Características	Tiempo previo con crisis		valor p
	≤ 24 meses n=97 (56%)	> 24 meses n=77 (44%)	
Sexo			0.595 ^a
Femenino	34 (35%)	30 (39%)	
Masculino	63 (65%)	47 (61%)	
Edad (años)			0.466 ^b
Media (DS)	31 (12)	32 (12)	
Rango	16-66	17-63	
Edad en categorías			0.256 ^a
≤29 años	55 (57%)	37 (48%)	
>29 años	42 (43%)	40 (52%)	
Número de quistes viables basales			0.155 ^c
Mediana (rango)	2 (1-18)	3 (1-20)	
Tratamiento antiparasitario previo			0.205 ^a
Si	89 (92%)	66 (86%)	
No	8 (8%)	11 (14%)	
Tiempo libre de crisis (días)			0.177 ^c
Mediana (rango)	40 (5-365)	55 (2-344)	
Antiepiléptico durante el estudio			0.229 ^a
Carbamazepina	44 (45%)	42 (55%)	
Fenitoína	53 (55%)	35 (45%)	

%; porcentaje de columna.

^a Prueba Chi-cuadrado. ^b Prueba T-Student. ^c Prueba de U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Factores asociados con la proporción de sujetos con recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año de iniciado el tratamiento antiparasitario.

Características	Recurrencia de crisis		valor p
	Si n=66 (38%)	No n=108 (62%)	
Sexo			0.377 ^a
Femenino	27 (42%)	37 (58%)	
Masculino	39 (35%)	71 (65%)	
Edad en categorías			0.065 ^a
≤29 años	29 (32%)	63 (68%)	
>29 años	37 (45%)	45 (55%)	
Tiempo previo con crisis			0.233 ^a
≤24 meses	33 (34%)	64 (66%)	
>24 meses	33 (43%)	44 (57%)	
Número de quistes viables basales			0.031^b
Mediana (rango)	3 (1-18)	2 (1-20)	
Número de quistes a los 180 días			<0.001^b
Mediana (rango)	1 (0-14)	0 (1-15)	
Resolución de quistes			<0.001^a
Ninguna reducción	18 (56%)	14 (43%)	
Alguna reducción	25 (52%)	23 (48%)	
Reducción total	23 (24%)	71 (76%)	
Tiempo libre de crisis (días)			0.441 ^b
Mediana (rango)	48 (4-365)	42 (2-364)	
Antiepilépticos durante los estudios			0.457 ^a
Carbamazepina	35 (41%)	51 (59%)	
Fenitoína	31 (35%)	55 (65%)	
Antiparasitarios durante los estudios			0.780 ^a
Albendazol estándar	18 (40%)	27 (60%)	
Albendazol más praziquantel	35 (36%)	63 (64%)	
Albendazol incrementado	13 (42%)	18 (58%)	
Antinflamatorio durante los estudios			0.439 ^a
DXM por 10 días	11 (38%)	18 (62%)	
DXM por 30 días	47 (40%)	69 (60%)	
DXM por 42 días	8 (28%)	21 (72%)	

%: porcentaje de columna

^a Prueba Chi-cuadrado. ^b Prueba de U de Mann-Whitney.

Tabla 4. Modelo de regresión bivariado y ajustado entre el tiempo previo con crisis y la recurrencia de crisis epilépticas en pacientes con neurocisticercosis tratados con antiparasitarios.

Características	Modelo de regresión bivariado			Modelo de regresión múltiple con interacción**		
	IRR	IC 95%	valor p	IRR	IC 95%	valor p
Tiempo previo con crisis						
≤24 meses	Ref.			Ref.		
>24 meses	1.26	(0.84-1.88)	0.263	2.26	(1.58-3.22)	<0.001
Sexo						
Femenino	Ref.			Ref.		
Masculino	0.84	(0.57-1.23)	0.374	0.76	(0.53-1.09)	0.230
Edad en categorías						
≤29 años	Ref.			Ref.		
>29 años	1.43	(0.97-2.10)	0.068	1.44	(1.01-2.07)	0.033
Número de quistes viables al inicio del estudio						
	1.03	(1.00-1.07)	0.055	1.03	(0.99-1.07)	0.309
Resolución de quistes						
Ninguna reducción	Ref.			Ref.		
Alguna reducción	0.93	(0.61-1.39)	0.713	1.37	(0.97-1.93)	0.077
Reducción total	0.43	(0.27-0.70)	0.001	0.71	(0.57-0.89)	0.003
Tiempo previo con crisis-Resolución de quistes						
Ninguna reducción	-	-	-	Ref.		
Alguna reducción	-	-	-	0.42	(0.30-0.58)	<0.001
Reducción total	-	-	-	0.36	(0.26-0.51)	<0.001

IRR: Incidencia de riesgo relativo

* Ajustado por sexo, edad categorizada, número de quistes al inicio del estudio.

Tabla 5. Riesgo relativo de recurrencia de crisis epilépticas durante el primer año de iniciado tratamiento antiparasitario en pacientes con neurocisticercosis con más de 2 años de tiempo previo con crisis y la modificación del efecto por nivel de resolución de quistes tras el tratamiento antiparasitario.

Características	Ninguna reducción*			Alguna reducción*			Reducción total*		
	IRR	IC 95%	valor p	IRR	IC 95%	valor p	IRR	IC 95%	valor p
Tiempo previo con crisis									
≤24 meses	Ref.			Ref.			Ref.		
>24 meses	2.24	(1.81-2.77)	<0.001	0.84	(0.64-1.11)	0.214	0.73	(0.60-0.88)	0.001
Sexo									
Femenino	Ref.			Ref.			Ref.		
Masculino	0.70	(0.52-0.95)	0.024	0.79	(0.63-1.00)	0.050	0.80	(0.42-1.52)	0.487
Edad en categorías									
≤29 años	Ref.			Ref.			Ref.		
>29 años	1.45	(0.97-2.17)	0.069	0.76	(0.47-1.21)	0.246	3.26	(1.66-6.38)	0.001
Número de quistes viables al inicio del estudio	0.99	(0.96-1.03)	0.736	1.03	(0.97-1.09)	0.292	1.01	(0.94-1.09)	0.764

IRR: Incidencia de riesgo relativo

* Modelo ajustado por sexo, edad categorizada y número de quistes al inicio del estudio.